

На правах рукописи



Блохин Михаил Евгеньевич

**СИНТЕЗ ТЕРПЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ФЕНИЛПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА**

1.4.3. Органическая химия

1.4.16 Медицинская химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Научный руководитель:

Лузина Ольга Анатольевна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ, НИОХ СО РАН, г. Новосибирск

Официальные оппоненты:

Газизов Альмир Сабирович, доктор химических наук, Профессор АН РТ, ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань.

Буракова Екатерина Анатольевна, кандидат химических наук, научный сотрудник Российско-франко-японской лаборатории бионанотехнологии Физического Факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск.

Защита состоится «21» ноября 2025 г. в 11:30 на заседании диссертационного совета 24.1.192.02, созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.02; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «09» октября 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Патрушев С.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Метаболический синдром (МС) представляет собой одну из наиболее значимых глобальных медико-социальных проблем современности. Это состояние, объединяющее абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность и дислипидемию, является ключевым предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф и сахарного диабета 2-го типа. Стремительный рост распространенности МС во всем мире, в том числе и в России, приобрел характер неинфекционной пандемии, что обуславливает исключительную актуальность поиска новых и высокоэффективных терапевтических стратегий.

Современная фармакотерапия МС, направленная на коррекцию гипергликемии и дислипидемии, обладает существенными и системными ограничениями. Широко применяемые препараты первой линии, такие как метформин, статины или производные сульфонилмочевины, ассоциированы с серьезными побочными эффектами. К ним относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, риск гипогликемий, увеличение массы тела, гепатотоксичность, миопатии и другие. Отсутствие безопасных, универсальных и патогенетически ориентированных лекарственных средств диктует необходимость разработки принципиально новых классов препаратов.

В настоящее время перспективным направлением терапии метаболического синдрома являются агонисты рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR). Эти ядерные рецепторы играют центральную роль в регуляции метаболизма глюкозы, липидов и процессов воспаления. Особый интерес представляют собой двойные агонисты PPAR α/γ , называемые глитазарами. Данный класс соединений разработан для одновременной активации обоих подтипов рецепторов, что позволяет сочетать преимущества моно-агонистов — гиполипидемический эффект фибратов (PPAR α) и антигипергликемическую активность тиазолидиндионов (PPAR γ) — при этом потенциально нивелируя их индивидуальные недостатки. Доказано, что такие соединения демонстрируют более высокую эффективность в снижении инсулинорезистентности, коррекции липидного профиля и обладают дополнительными кардиопротективными и противовоспалительными свойствами.

Однако первые представители этого класса (раглаглитазар, мураглитазар, тезаглитазар) не были одобрены для широкого клинического применения из-за развития серьезных побочных действий, таких как кардиотоксичность, гепатотоксичность и онкологические риски. Современные исследования в области медицинской химии сфокусированы на целенаправленной модификации структуры

глитазаров для кардинального улучшения их профиля безопасности и эффективности. Ключевым трендом является использование стратегии гибридизации, при которой в молекулу перспективного соединения вводятся фармакофорные фрагменты природных биологически активных соединений, в частности терпеноидов.

Данный подход имеет особую значимость и перспективность по нескольким причинам. Во-первых, терпеноиды и другие природные структуры обладают высоким профилем безопасности и биосовместимости, выработанным в процессе эволюции. Во-вторых, собственный широкий спектр биологической активности терпеноидов (противовоспалительной, антиоксидантной, гиполипидемической) может обеспечить синергический терапевтический эффект.

Таким образом, разработка новых двойных агонистов PPAR α / γ на основе гибридных молекул, содержащих фармакофоры глитазаров и фрагменты природных терпеноидов, представляет собой высокоактуальную, инновационную и научно обоснованную задачу. Это направление открывает перспективы для создания оригинальных отечественных препаратов для патогенетической терапии метаболического синдрома, обладающих повышенной эффективностью, полифармакологическим действием и принципиально улучшенным профилем безопасности по сравнению с существующими терапевтическими средствами.

Цель исследования: Синтез терпеновых производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома и изучение влияния структурных модификаций на гипогликемическую и гиполипидемическую активности полученных производных.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработка методики синтеза (S)-этил 2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенетокси)фенил)пропаноат с терминальной аминогруппой для связывания с терпеновым фрагментом.
2. Синтез амидов три- и дитерпеновых кислот, а также вторичных аминов монотерпеноидов с фрагментом (2S)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси} фенил)-2-этоксипропановой кислоты в качестве потенциальных глитазаров.
3. Синтез аналогов соединений-лидеров с варьированием структуры терпенового фрагмента, длины линкера, его структуры, а также типа связывания с терпеновым фрагментом.
4. Анализ данных, полученных в результате биологического тестирования синтезированных соединений.

Научная новизна. Разработано три новых методики синтеза фрагмента (2S)-

3-(4-{2-[4-(2-аминоалкокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты, общего для потенциальных глитазаров, позволяющие варьировать порядок сборки целевых соединений в зависимости от поставленной задачи.

Синтезирован ряд амидов тритерпеновых и дитерпеновых кислот, содержащих в своей структуре фармакофорный фрагмент (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты. Оценка биологической активности синтезированных амидов в тестах *in vivo* на мышах линии C57Bl/6Au показала, что в ряду производных тритерпеновых кислот только амид дигидробетулоновой кислоты обладает гипогликемическими и гиполипидемическими свойствами, а в ряду производных дитерпеновых кислот только амид изопимаровой кислоты проявил обе активности.

Выявлено влияние длины линкера, связывающего фрагмент дигидробетулоновой или изопимаровой кислот с фрагментом (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, на гипогликемическую и гиполипидемическую активности соединений. Выявлено влияние дериватизации фрагмента изопимаровой кислоты по положению 16 пимаранового остова на активность соединений: введение нитрофенильного фрагмента способствовало усилению гиполипидемической активности, в то же время снижая гиполипидемическую активность.

Предложены подходы к синтезу, а также синтезированы производные монотерпеноидов, связанные с фрагментом (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты через аминокислотный линкер и без его участия. Соединения, в которых монотерпеновый фрагмент связан с фрагментом (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты простой эфирной связью, проявили высокую гипогликемическую и гиполипидемическую активности в оральном глюкозотолерантном тесте на мышах с развитым ожирением и инсулинорезистентностью.

Синтезированы аналоги производных монотерпеноидов, проявивших наиболее выраженные гипогликемические и гиполипидемические свойства, в которых гидроксифенильный фрагмент заменён на триазольный. Выявлено негативное влияние такой модификации на гипогликемические свойства соединений.

Теоретическая и практическая значимость: Разработаны новые эффективные подходы к синтезу структурного блока, содержащего фармакофорный фрагмент (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, с использованием которых могут быть получены библиотеки новых биологически активных соединений в отношении рецепторов PPAR.

Выявлены закономерности взаимосвязи структуры терпеновых производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты с их гипогликемической и

гиполипидемической активностями в экспериментах *in vivo* на животных с генетически обусловленным сахарным диабетом и дислипидемией – мышах линии C57Bl/6Ау, что позволит прогнозировать и направленно усиливать гипогликемические и гиполипидемические свойства новых фармакологических агентов.

Практическая значимость работы заключается в разработке подходов к синтезу соединений, для которых выявлены высокие показатели гиполипидемических и гипогликемических свойств, хорошая переносимость животными, отсутствие гепатотоксичности. На наиболее перспективные соединения получены патентные свидетельства №2813464 и №2831554.

Методология и методы исследования. В ходе данной работы проводился анализ и обобщение полученных данных по синтезу и изучению зависимости «структура – активность» терпеновых производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты – общего для известных агонистов PPAR структурного фрагмента. В настоящей работе использовались существующие литературные методики синтеза, а также разработаны новые оригинальные методики с использованием классических методов органического синтеза, адаптированные для терпеноидов. Выделение и очистка продуктов реакций осуществлялась методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии. Структуры полученных соединений подтверждались физико-химическими методами анализа: ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения. Синтезированные соединения изучались в экспериментах *in vivo* на животных с генетически обусловленным сахарным диабетом и дислипидемией – мышах линии C57Bl/6Ау, а также линии здоровых мышей линии C57Bl/6. Данная линия мышей склонна к развитию ожирения, гиперинсулинемии и гипергликемии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Методики синтеза, позволяющие рационально собирать потенциальные глитазары с варьированием типа линкера и терпенового фрагмента.

2) Способы получения амидов тритерпеновых и дитерпеновых кислот с фрагментом этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-аминоалкокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноата.

3) Способы получения монотерпеновых аминов и эфиров с фрагментом (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты.

4) Амиды дигидробетулоновой и изопимаровой кислот, связанные с фрагментом (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты через аминоктанольный линкер, а также простые эфиры монотерпеноидов, связанные с

фрагментом (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты, проявляют выраженные гипогликемическую и гиполипидемическую активности в тестах на мышах линии C57Bl/6Au.

Личный вклад соискателя заключался в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме диссертации. Автор принимал участие в разработке плана исследования, им или под его руководством осуществлены все химические эксперименты, выделение, очистка и подготовка соединений к физико-химическим методам анализа и биологическим испытаниям. Автор принимал участие в обработке и обсуждении полученных данных, а также осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял доклады и отчеты по теме диссертации.

Степень достоверности обеспечена воспроизводимостью результатов экспериментов и применением современных физико-химических методов исследования. Строение новых соединений доказано методами ^1H и ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на следующих конференциях: 5-ой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии»; 4-ой Российской Конференция по Медицинской Химии «МедХим-Россия 2019»; «7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry 2021»; Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» 2021; 1-ой Всероссийской школе по медицинской химии для молодых ученых 2021; 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия-2021»; Всероссийской конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» 2022; Всероссийской молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии 2022»; XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и Химическая технология в XXI веке 2023»; Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии 2023», II Междисциплинарной Всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты 2024»; Всероссийской молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии 2024», 4-ой Международной мультikonференции «Биоинформатика регуляции и структуры геномов/системная биология 2024»; X Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии 2025»; «Современные проблемы органической химии-2025».

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, получено 2 патента на изобретение, опубликовано 14 тезисов докладов.

Структура диссертации. Работа изложена на 176 страницах машинописного текста, содержит 47 схем, 51 рисунок и 5 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (192 литературных источника).

Благодарности. Автор выражает свою искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н. Лузиной О.А., зав. лаборатории физиологически активных веществ чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинову Н.Ф., а также сотрудникам отдела медицинской химии НИОХ СО РАН. Особую признательность соискатель хочет выразить заведующему Лабораторией ингибиторов вирусных протеаз, д.б.н. Хвостову М.В. и к.б.н., с.н.с. Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН Борисову С.А. за проведение исследований синтезированных соединений в тестах *in vivo*. Автор также благодарит за предоставление необходимых для синтеза веществ: к.х.н., н.с. ЛФAB НИОХ СО РАН Фоменко В.В. – (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, к.х.н., с.н.с. ЛФAB Куранова С.О. – *экзо*-борниламины, д.х.н., зав. ЛМХ НИОХ СО РАН Харитонов Ю.В. – ламбертиановой кислоты и к.х.н. Громову М.А. – изопимаровой кислоты и её производных, а также сотрудникам центра спектральных исследований НИОХ СО РАН.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Разработка подходов к синтезу целевых соединений

В качестве фармакофорного фрагмента была выбрана (S)-2-этокси-3-фенилпропановая кислота, которая является общим структурным блоком для большинства глитазаров. Фрагменты природных соединений было предложено связывать с фармакофором через аминоктанольный и тирозольный линкеры. Выбор связывания природного и фармакофорного фрагментов через амидную и аминную связи основан на стабильности этих связей в биологической среде, а также доступных протоколах создания такого типа связей.

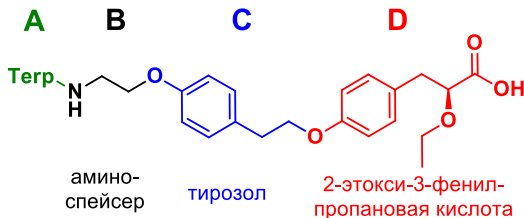


Рисунок 1

1.1.1. Первая методика синтеза ключевого фрагмента A+(B+C+D)

Для синтеза тритерпеновых производных (*S*)-2-этоксипропановой кислоты был предложен следующий порядок сборки: A+(B+C+D). Данный способ позволяет варьировать тритерпеновый фрагмент на последней стадии, а конденсация амина с терпеновыми кислотами может проводиться в мягких условиях. Подход к синтезу ключевого фрагмента **82** (B+C+D) представлен на схеме 1.

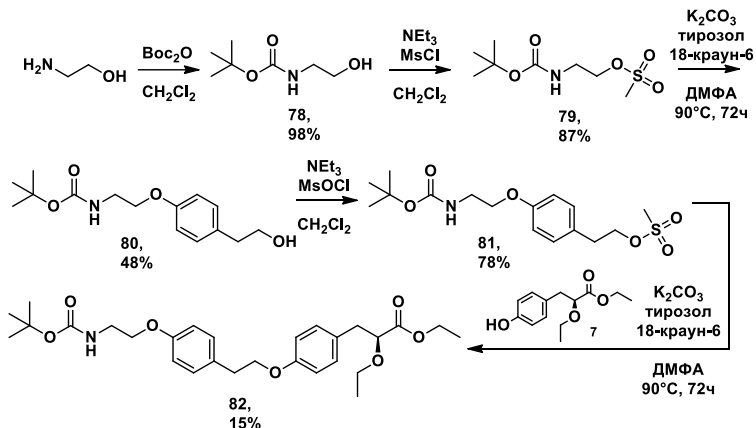


Схема 1

Однако поскольку некоторые стадии синтеза, связанные с конденсацией мезилов с фенольной группой второго субстрата, протекают неэффективно и сопровождаются побочными реакциями и низкими выходами продуктов, был предложен альтернативный подход к синтезу **82**.

Оптимизация методики синтеза (B+C+D)

Для повышения выходов промежуточных стадий было предложено заменить мезиловое производное **79** на бромид **83**, который далее вводили в реакцию с тирозолом, получая спирт **80** (Схема 2). Также более успешным подходом оказалась прямая конденсация спирта **80** и фенола **7** в условиях реакции Мицунобу.

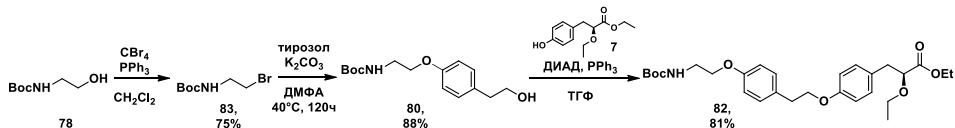


Схема 2

Данный подход позволяет получить ключевой фрагмент **82** с суммарным выходом 50%, что значительно превышает тот же показатель для методики синтеза через мезиловые производные.

1.1.2. Вторая методика синтеза по схеме A+(B+(C+D))

Для синтеза агонистов PPAR, содержащих линкеры различной длины (от 1-аминоэтан-2-ола до 1-аминододекан-12-ола), была разработана альтернативная методика синтеза ключевого фрагмента **82**, где в качестве стартового соединения выбран тирозол (Схема 3).

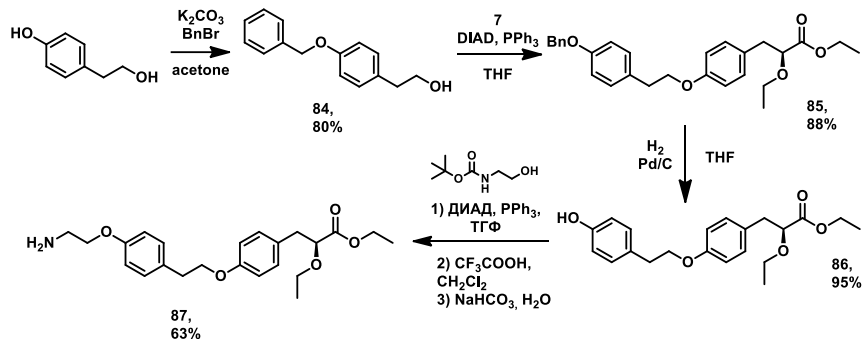


Схема 3

Данная методика примечательна тем, что присоединение аминокислотного линкера происходит на последней стадии, что позволяет с легкостью его варьировать.

1.1.3. Методика синтеза потенциальных агонистов PPAR по типу (A+B)+(C+D)

Также в данной работе была применена стратегия конвергентного синтеза (Схема 4). Разработанный подход использовался для некоторых терпеновых кислот и удобен тем, что фрагмент (S)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты участвует в меньшем количестве стадий, вследствие чего меньше расходуется.

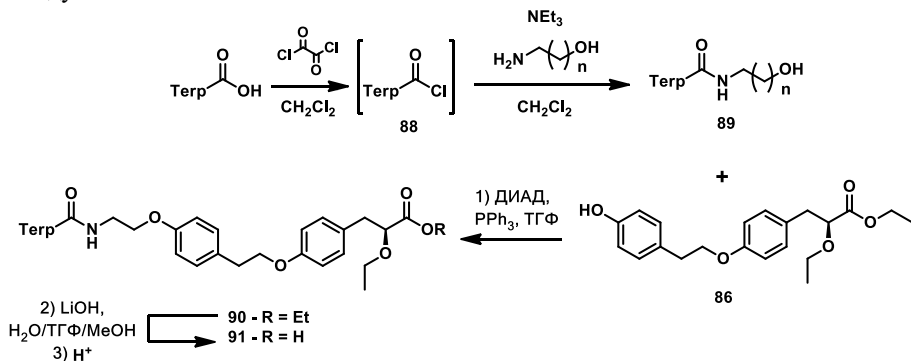


Схема 4

2.2. Варьирование терпенового фрагмента

2.2.1. Синтез амидов тритерпеновых кислот

Амиды бетулоновой, дигидробетулоновой, ацетилглицерретовой, урсоловой и коросоловой кислот **90a-f** были получены конденсацией амина **87**, синтезированного по методике №1, с тритерпеновыми кислотами в присутствии НВТУ и DIPEA в ДМФА (Схема 5).

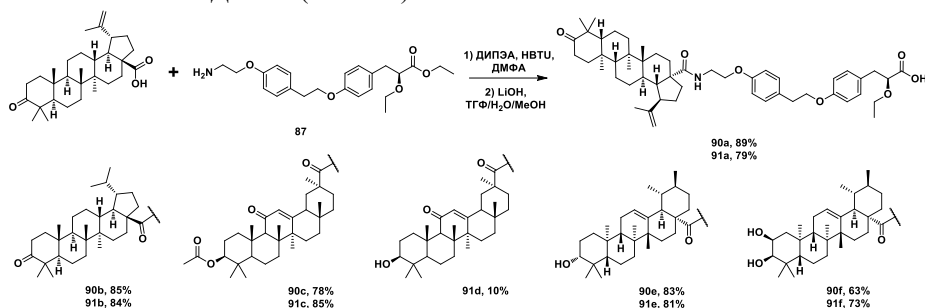


Схема 5

По результатам ОГТТ производные **91a-c,e,f** проявили гипогликемическую и гиполипидемическую активности. Однако, значительное снижение концентрации глюкозы в крови наблюдалось только в группах тезаглитазара и амида дигидробетулоновой кислоты **91b**. Для остальных производных тритерпеновых кислот нижние значения их площадей под гликемической кривой (AUC) не отличаются от значений, полученных в интактной группе (Таблица 1).

Таблица 1

	Контроль, интактные	Контроль, жирная диета	Тезаглитазар	91a	91b	91c	91e	91f
AUC	1290±43	1538±36	1352±47	1497±24*	1310±71*	1538±37*	1448±44*	1424±47*

Биохимический анализ крови групп животных показал, что введение тезаглитазара снизило уровень триглицеридов, вызвав при этом повышение уровня общего холестерина и щелочной фосфатазы (ЩФ), что свидетельствует о сильной гепатотоксичности. При введении амидов **91a-f** данных отклонений не было обнаружено. Наиболее выраженный гиполипидемический эффект был обнаружен у мышей, получавших амид дигидробетулоновой кислоты **91b**. Уровни общего холестерина и ЛПВП в их крови были значительно ниже, чем у контрольной группы с жирной диетой. Кроме того, эти животные также показали самый низкий уровень глюкозы, что говорит в пользу двойного эффекта соединения **91b** на липидный и углеводный обмен веществ, отсутствующего в любой из других групп.

Таким образом, наибольшим гипогликемическим и гиполипидемическим эффектами обладало соединение **91b**, являющееся амидом дигидробетулоновой кислоты.

2.2.2. Синтез производных дитерпеновых кислот

По аналогии с тритерпеновыми кислотами, синтез амидов дитерпеновых кислот был осуществлен взаимодействием свободного амина **87** с дитерпеновыми кислотами по методике №1. Амиды дегидраабиестиновой, абиестиновой, ламбертиановой и изопимаровой кислот **90g-j** были получены с выходами 68-79% (Схема 6).

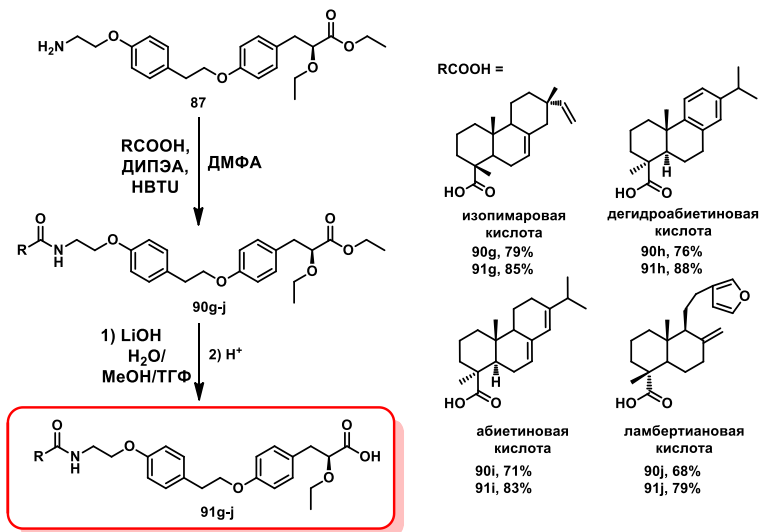


Схема 6

По результатам ОГТТ амидов дитерпеновых кислот **91g-j** на мышах, наиболее выраженной гипогликемической и гиполипидемической активностями обладало производное изопимаровой кислоты **91g** (Таблица 2).

Таблица 2

	Контроль, интактные	Метформин	91g	Контроль, жирная диета
AUC	1050±48	1194±49	1042±63*	1333±53*

Анализ результатов декапитации и измерения массы жира и органов показал, что прием производного изопимаровой кислоты **91g** приводит также к снижению жирового гепатоза и уменьшению массы белой и бурой жировой ткани. Все это свидетельствует об ускорении катаболизма триглицеридов, происходящем при активации PPAR α . В бурой жировой ткани усиление катаболизма жирных кислот

обычно приводит к повышенной выработке тепла за счет активации разобщающего белка 1 (UCP1), что было продемонстрировано повышением температуры тела мышей в конце эксперимента. Однако, несмотря на все эти изменения, снижения уровня триглицеридов в крови животных обнаружено не было. Возможно, более длительное введение исследуемого вещества могло привести к снижению этого показателя.

Для изучения взаимосвязи «структура diterпенового фрагмента – активность» был синтезирован ряд амидов изопимаровой кислоты, модифицированной по двойной связи фенильным фрагментом, поэтому был выбран подход конвергентного синтеза №3 (Схема 7).

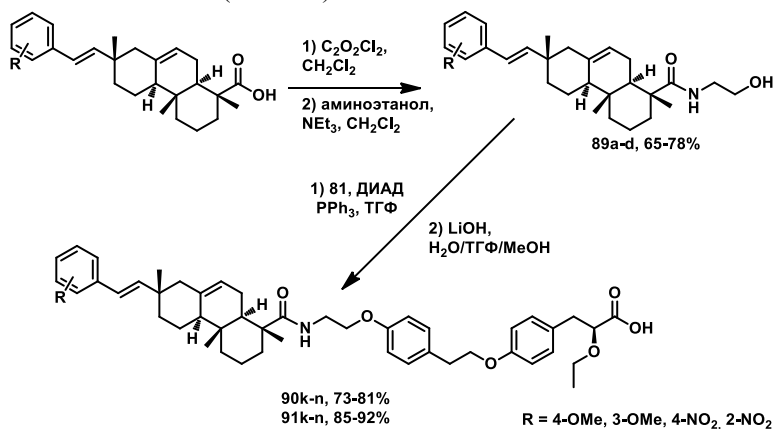


Схема 7

Анализ данных ОГТТ на мышах показал, что амиды **91k-n** обладали гипогликемической активностью, в отличие от препарата сравнения метформина, который способствовал снижению уровня глюкозы в крови только в тестах с предварительным введением веществ (Таблица 3).

Таблица 3

	Контроль, инт.	Контроль, жирная диета	Метформин	91k	91l	91m	91n
AUC	1101±18	1617±33	1452±81*	1401±74 *	1259±39 *	1221±46 *	974±22 *

Кроме того, согласно данным биохимического анализа крови, единственным соединением, которое как-либо влияло на липидный метаболизм было производное **91n**, которое способствовало снижению уровня триглицеридов в крови, у остальных же каких-либо значимых отличий от соответствующих параметров контрольной

группы отмечено не было. Таким образом, можно предположить, что слабовыраженной гиполипидемической активностью обладает только **91n**.

Основываясь на полученных данных, можно предположить, что наличие нитрофенильного фрагмента в изопимаровой кислоте приводит к повышению сродства таких соединений к PPAR α и γ , и, соответственно, усилению гиполипидемической и гипогликемической активности.

2.2.3. Синтез монотерпеновых производных

Поскольку большая часть монотерпеноидов не содержит в своей структуре карбоксильную группу, а карбонильную, то для их модификации не подходят методики №1-3.

В связи с этим, конденсацию монотерпеноидов, содержащих альдегидную группу (ациклические цитраль и цитронеллаль, моноциклический перилловый альдегид и бициклический миртеналь), с амином **87** проводили в условиях восстановительного аминирования в присутствии NaBH(OAc)₃, которая привела к аминам **90o-r** (Схема 8).

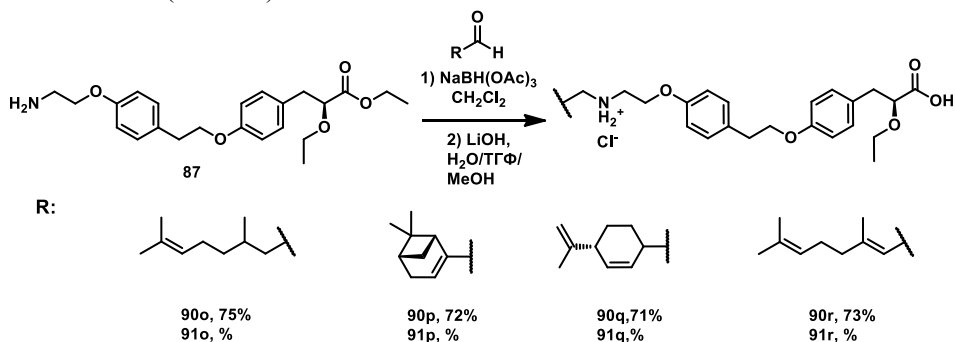


Схема 8

Однако данный подход неприменим для терпеноидов, содержащих кето-группу, так как восстановление в этом случае протекает нестереоселективно, и, следовательно, могут возникать трудности в ходе разделения образующейся смеси изомеров. Нами предложен альтернативный подход к синтезу: синтез аминов монотерпеноидов, получение фармакофорного фрагмента с терминальной бромометиленовой группой и их дальнейшая реакция.

Применимость такого подхода была продемонстрирована на примере борниламина и неоментиламина (Схема 9). Фармакофорный фрагмент с терминальной бромометиленовой группой **95** был синтезирован из ранее полученного фенола **86**. Экзо-борниламмин и неоментиламмин **92** вводили в реакцию с бромидом **95** в ДМФА в присутствии NEt₃, реакция протекала в течение 4 дней.

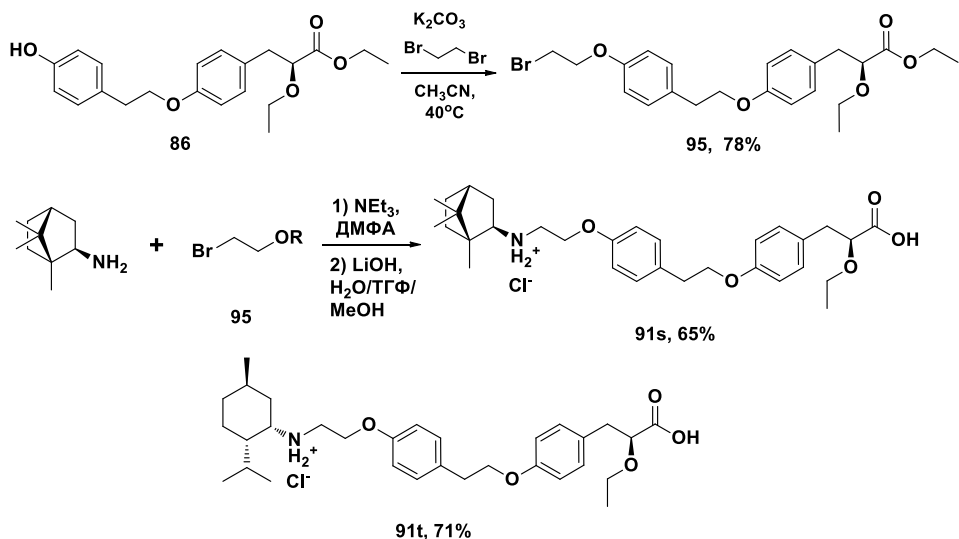


Схема 9

Анализ данных ОГТТ производных **91o,p,s,t** показал, что несмотря на то, что ранее полученные производные три- и дитерпеновых кислот с аминоктанольным фрагментом показали свою эффективность, их монотерпеновые, производные, соединенные через аминную связь, не проявили выраженной гипогликемической и гиполипидемической активностей.

2.3. Модификация линкера, связывающего переменную и фармакофорный фрагменты

Второй этап исследования посвящен модификации линкера, связывающего терпеновый и фармакофорный фрагменты. Наиболее простым и удобным способом модификации линкера является его удлинение или замена на другой структурный аналог.

2.3.1. Модификация длины аминокспиртового линкера

Поскольку амид ДГБК с аминоктанольным линкером (соединение **91b**) проявил высокую гипогликемическую и гиполипидемическую активности, для выявления взаимосвязи «структура линкера - активность» нами был синтезирован ряд амидов ДГБК, различающихся длиной аминокспиртового линкера. Ключевые фрагменты с различными аминокспиртовыми линкерами были синтезированы по методике №2 (Схема 10).

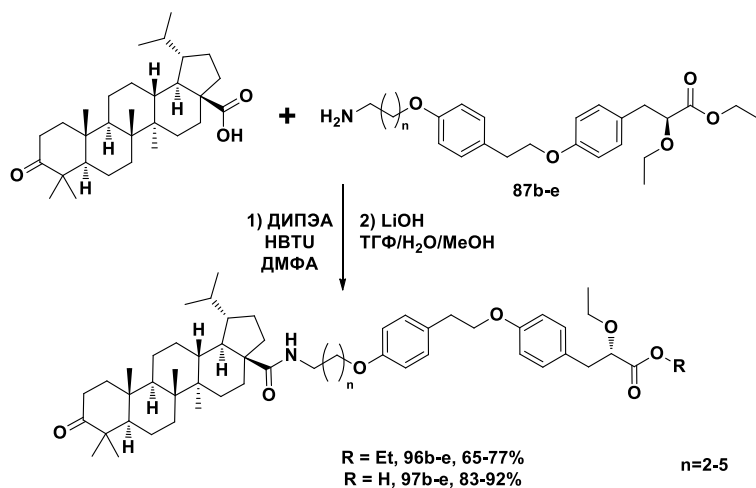


Схема 10

Изучение активности новой серии амидов ДГБК **91b,97b-g** на мышах линии C57Bl/6Au/a показало, что эффекты амидов **97b-e** уступают эффектам ранее тестированного амида ДГБК **91b**. У мышей принимавших **91b** нормализовался углеводный обмен, в том числе чувствительность к инсулину, снизилась концентрация ТГ в крови и восстановилась поврежденная структура печени. Введение производных ДГБК **97b-e** оказало менее выраженное влияние на углеводный обмен и не привело к восстановлению структуры печени.

Таблица 4

	Контроль, инт.	Контроль, жирная диета	Метформин	Тезаглитазар	91b	97b	97c	97d	97e
AUC	1413±139	1608±56	1571±39	867±7	991±26	1157±31	1333±23	1251±43	1256±51

В течение всего эксперимента также исследовалась динамика массы тела мышей. В результате эксперимента было обнаружено, что тезаглитазар и **91b** значительно снижают вес мышей по сравнению с контрольной группой, начиная со второй недели введения. Во всех других экспериментальных группах и в группе метформина масса тела во время эксперимента была приблизительно на том же уровне с небольшой тенденцией к увеличению к четвертой неделе.

Таблица 5

	Контроль, жирная диета	Метформин	Тезаглитазар	91b	97b	97c	97d	97e
Снижение массы тела, %	-7	-5	32	19	-6	-4	-3	-4

2.3.2. Синтез простых эфиров монотерпеновых спиртов

Анализ данных о биологической активности первой серии монотерпеновых производных, показал, что они не проявили выраженной гипогликемической и гиполипидемической активностей. Возможно, это связано с тем, что наличие вторичной аминогруппы в липофильной части молекулы может препятствовать селективному связыванию с рецепторами PPAR, создавая дополнительное связывание с другими мишенями.

Поэтому было предложено использовать иной тип связывания монотерпенового фрагмента с фармакофорным фрагментом (*S*)-этил 2-этокси-3-(4-(4-гидроксибенетокси)фенил)пропановой кислоты через простую эфирную связь без участия аминоксиртового линкера. В таком случае можно использовать доступные монотерпеновые спирты и получать простые эфиры **103a-i** в мягких условиях с высокими выходами (Схема 11).

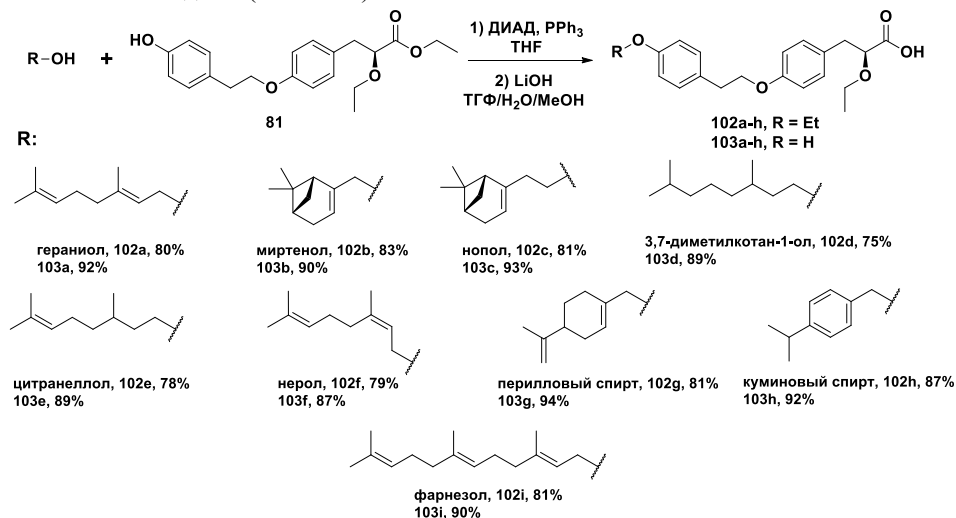


Схема 11

Фармакологические исследования монотерпеновых эфиров **103a-h** показали, что все они проявили выраженную гипогликемическую и гиполипидемическую активности. Наблюдаемые фармакологические эффекты соединений **103a-h** в эксперименте на животных характерны для действия PPAR α и γ агонистов. Было показано, что введение всех изученных веществ приводит к заметному снижению как глюкозы натошак, так и значительно улучшает толерантность мышеч к глюкозе (Таблица 6: Выраженность снижения глюкозы в крови относительно контрольной группы (жирная диета)).

Таблица 6

103a	103b	103c	103d	103e	103f	103g	103h
47%	29%	33%	48%	40%	49%	43%	43%

Связанное с развившимся ожирением и сахарным диабетом 2-го типа увеличение общего холестерина в крови мышей достоверно снижалось на 18% после 4х недельного введения соединения миртенола **103b** в дозе 30 мг/кг (Таблица 7). Введение остальных производных **103a,c-g** приводило к снижению уровня холестерина от 3 до 6%. При этом, снижение уровня триглицеридов и лактата в крови мышей было характерно для всех соединений: введение производных **103c,d,f,g** приводило к снижению уровня ТГ от 15 до 23%, а наиболее активными в снижении уровня лактата оказались соединения **103a-c,f** – от 26 до 38%.

Таблица 7

Группа	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л
Контроль, жирная диета	3.86±0.04	1.21±0.04	6.94±0.28	13.62±1.28	36.38±3.17
Метформин	3.82±0.05	1.20±0.03	6.99±0.41	9.43±1.71	34.63±4.09
103b	2.75±0.02 *p=0.008 #p=0.001	0.95±0.02 *p=0.005 #p=0.004	4.40±0.19 *p=0.001 #p=0.001	21.25±2.14	35.83±3.69

Наблюдаемое повышение активности аспаратаминотрансферазы в группах **103a-g** может отражать усиление процессов гликолиза в печени мышей и не является признаком ее поражения. Как правило, при развитии гепатотоксического эффекта активность печеночных трансаминаз возрастает кратно. Оценка маркеров повреждения печени, аланинаминотрансферазы, также показала отсутствие острого гепатотоксического действия у изученных веществ. На протяжении всего эксперимента синтезированная группа соединений показала незначительное влияние на ферменты печени в виде не критичного повышения уровня активности щелочной фосфатазы в крови.

Также было продемонстрировано значительное уменьшение массы тела мышей (Таблица 8), снижение массы межлопаточной и бурой жировой ткани. Все это указывает на ускорение катаболизма триглицеридов, происходящее при активации PPAR α .

Таблица 8

103a	103b	103c	103d	103e	103f	103g	103h
9%	22%	6%	13%	15%	17%	18%	17%

Наиболее значительное снижение данного показателя наблюдали в группах после введения **103b,f,g,h**, достигая 22%.

2.3.3. Синтез простых эфиров монотерпеноидов с триазольным линкером

Гетероциклические системы и, в частности, триазолы обладают уникальными структурными характеристиками в качестве связывающего линкера и биоизостера и имеют огромный потенциал в разработке лекарств против различных заболеваний. В настоящий момент на основе триазолов существует большое количество лекарственных препаратов, обладающих антибактериальной, противовирусной, противодиабетической и противораковой активностью.

Замена тирозольного линкера на триазольный гетероциклический фрагмент позволит получить новый тип соединений, оценка биологической активности которых прояснит влияние данной модификации на гипогликемическую и гиполипидемическую активности целевых соединений. Синтезировать триазольные производные было предложено следующим способом (Схема 12):

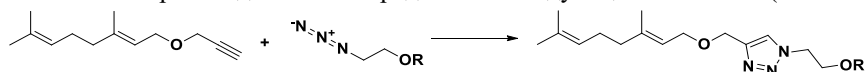


Схема 12

Данный подход к синтезу ряда 1,2,3-триазолов является наиболее простым с точки зрения получения предшественников для реакции кросс-сочетания и приводит к соединениям, структурно схожим с соединениями-лидерами.

Монотерпеновые пропаргилловые эфиры **104a-h** были получены реакцией монотерпенового спирта и пропаргилбромида в присутствии гидрида натрия в качестве основания в ТГФ (Схема 13).

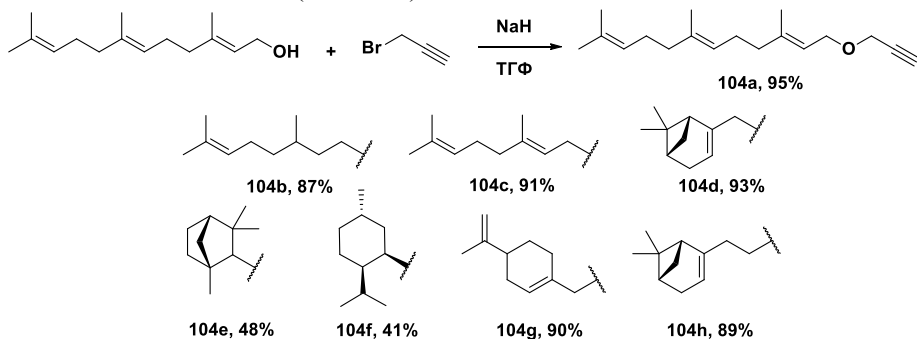


Схема 13

Азидный структурный блок был синтезирован в 2 стадии: взаимодействием (*S*)-этил 2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноата **8** с избытком 1,2-дибромэтана в

присутствии карбоната калия в ацетонитриле и последующей реакцией бромида **105** с избытком азидата натрия в ДМФА (Схема 14).

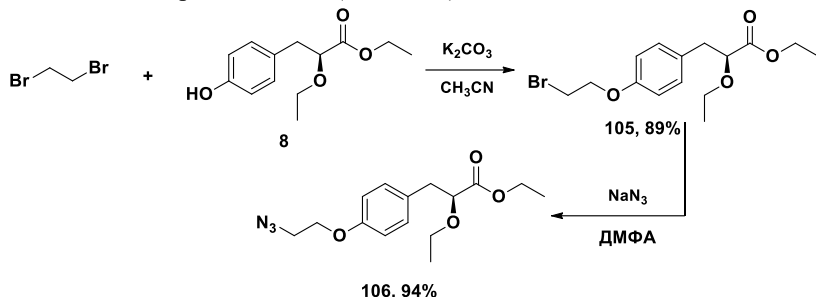


Схема 14

Используя подход клик-синтеза 1,2,3-триазолов нами была получена серия монотерпеновых производных **107a-i** (Схема 15).

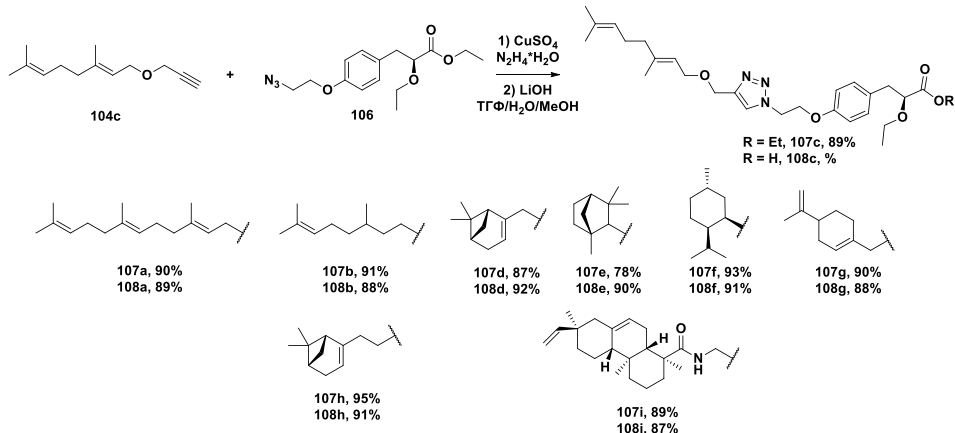


Схема 15

По результатам ОГТТ было показано, что триазольные производные с фарнезилным и изопимаровым фрагментами **103i** и **91g** проявили несколько меньшую гипогликемическую (Таблица 9) (на ~10% меньшая активность) и гиполипидемическую активности в сравнении с их тирозольными аналогами **108a,i**.

Таблица 9

97i, фарнезил тирозол	108a, Фарнезил триазол	91g, Изопимаровая тирозол	108i, Изопимаровая триазол
22%	13%	22%	11%

Заключение

1. Предложены подходы к синтезу потенциальных дуальных агонистов PPAR α , γ на основе ди- и тритерпеновых кислот, а также монотерпеноидов. Разработаны методики рационального синтеза фрагмента (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропаноата с терминальными amino- или бромометиленовыми группами.

2. Синтезированы серии амидов тритерпеновых кислот с фрагментом этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты. Показано, что среди амидов тритерпеновых кислот наиболее выраженным гипогликемическим и гиполипидемическим эффектами обладало производное дигидробетулоновой кислоты. Показано, что увеличение длины аминокислотного линкера, связывающего фрагменты дигидробетулоновой и (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислот, приводит к снижению целевой активности.

3. Синтезирована серия амидов дитерпеновых кислот с фрагментом этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты. Показано, что выраженной гипогликемической и умеренной гиполипидемической активностями обладает амид изопимаровой кислоты. Введение 2-нитрофенильного фрагмента по 16 положению пимаранового остова способствовало увеличению гипогликемической активности, но при этом приводит к снижению гиполипидемической активности.

4. Синтезирована серия вторичных аминов монотерпеноидов с фрагментом (2S)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты, а также 2 серии простых эфиров монотерпеноидов, связанных с фрагментом (2S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты через тирозольный или триазольный линкер. Оценка целевой активности полученных производных позволила идентифицировать простые эфиры монотерпеноидов с тирозольным линкером как перспективный класс соединений, проявляющих выраженные гипогликемическую и гиполипидемическую активности.

Основное содержание диссертации изложено в публикациях

Статьи в журналах перечня ВАК

1. Fomenko V.V., **Blokhin M.E.**, Kuranov S.O., Khvostov M.V., Baev D.S., Borisova M.S., Luzina O.A., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. Triterpenic Acid Amides as a Promising Agent for Treatment of Metabolic Syndrome // *Scientia Pharmaceutical*. — 2021. — Vol. 89, no. 1. — Art. no. 4. — DOI: 10.3390/scipharm89010004.
2. **Blokhin M.E.**, Kuranov S.O., Khvostov M.V., Fomenko V.V., Luzina O.A., Zhukova N.A., Elhajjar C., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. Terpene-Containing Analogues of Glitazars as Potential Therapeutic Agents for Metabolic Syndrome // *Current Issues in Molecular Biology*. — 2023. — Vol. 45, no. 3. — P. 2230-2247. — DOI: 10.3390/cimb45030144.
3. Khvostov M.V., **Blokhin M.E.**, Borisov S.A., Fomenko V.V., Meshkova Yu.V., Zhukova N.A., Nikonova S.V., Pavlova S.V., Pogosova M.A., Medvedev S.P., Luzina O.A., Salakhutdinov N.F. Antidiabetic Effect of Dihydrobetulonic Acid Derivatives as PPAR α/γ Agonists // *Scientia Pharmaceutical*. — 2024. — Vol. 92, no. 4. — Art. no. 65. — DOI: 10.3390/scipharm92040065.
4. **Blokhin M.E.**, Borisov S.A., Gromova M.A., Meshkova Y.V., Zhukova N.A., Nikonova S.V., Zhurakovskiy I.P., Luzina O.A., Khvostov M.V., Kudlay D.A., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. Isopimaric Acid Derivatives as Potential Dual PPAR α/γ Agonists in the Treatment of Metabolic Syndrome // *Scientia Pharmaceutical*. — 2025. — Vol. 93, no. 3. — Art. no. 44. — DOI: 10.3390/scipharm93030044.

Патенты, опубликованные по теме диссертации

1. В.В. Фоменко, М.В. Хвостов, **М.Е. Блохин**, С.О. Куранов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. (2S)-3-(4-{ 2-[4-(2-{ [(1R,4aR,7S)-7-этинил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо} этокси)фенил] этокси} фенил)-2-этокси-пропановая кислота для терапии и профилактики метаболического синдрома. Патент 2 813 464. Бюл. № 5, 2024, опубликовано: 12.02.2024.
2. **М.Е. Блохин**, М.В. Хвостов, О.А. Лузина, В.В. Фоменко, Н.Ф. Салахутдинов. Монотерпензамещенные (S)-2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенетокси)-фенил)-пропановые кислоты для терапии метаболического синдрома. 2 831 554, Бюл. № 34, опубликовано: 09.12.2024.

Конференции, на которых представлены материалы диссертации

1. **М.Е. Блохин**, М.В. Хвостов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Монотерпеноиды + (S)-2-Этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота = новый подход к лечению метаболического синдрома. «СПОХ-2025», 18-22 августа 2025 г., Новосибирск. (устный доклад)
2. М.В. Хвостов, С.А. Борисов, **М.Е. Блохин**, В.В. Фоменко, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Полусинтетические соединения ряда глитазаров с фрагментами терпеноидов как дуальные агонисты PPAR- α,γ . «МОБИ-ХимФарма 2025», 22-24 апреля 2025 г., Санкт-Петербург.
3. **М.Е. Блохин**, М.В. Хвостов, В.В. Фоменко, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Терпеновые производные (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты как потенциальные агенты терапии метаболического синдрома. «АПОХ-2024», 15-21 марта 2024 г., Шерегеш. (устный доклад)

4. С. Борисов, **М. Блохин**, М. Хвостов, В. Фоменко, О. Лузина, Н. Салахутдинов. Производные дигидробетулоновой кислоты как потенциальные двойные агонисты PPAR- α , γ рецепторов. «BGRSSB-2024», 5-10 августа 2024 г., Новосибирск.
5. **М.Е. Блохин**, М.В. Хвостов, В.В. Фоменко, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Природные производные (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил) пропановой кислоты: новые горизонты в лечении метаболического синдрома. «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты», 16-20 сентября 2024 г., г. Казань. (устный доклад)
6. **М.Е. Блохин**, О.А. Лузина, В.В. Фоменко, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез новых производных дигидробетулоновой кислоты для терапии метаболического синдрома. «СПОХ-2023», 26-30 июня 2023 г., Новосибирск. (устный доклад).
7. **М.Е. Блохин**, С.О. Куранов, М.В. Хвостов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Амиды дитерпеновых кислот как потенциальные агенты для терапии метаболического синдрома. «ХХТ-2023», 15-19 мая 2023 г., Томск. (устный доклад)
8. **М.Е. Блохин**, С.О. Куранов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез дитерпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома. «АПОХ-2022», 20-26 марта 2022 г., Шерегеш. (устный доклад)
9. **М.Е. Блохин**, С.О. Куранов, В.В. Фоменко, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез новых производных (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, содержащих фрагмент дигидробетулоновой кислоты как потенциальных агентов терапии метаболического синдрома. «Марковниковские чтения», 16-21 сентября 2022 г., Сочи. (устный доклад)
10. **М.Е. Блохин**, С.О. Куранов, В.В. Фоменко, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез 2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенэтокси) фенил)пропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов, потенциальных агонистов PPAR- α , γ . «МедХим-Россия 2021», 16-19 мая, 2022 г., Волгоград. (стендовый доклад)
11. **М.Е. Блохин**, С.О. Куранов, В.В. Фоменко, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез 2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенэтокси)фенил)-пропановых кислот, содержащих фрагменты терпеноидов. «MedChemSchool-2021», 4-9 июля 2021 г., г. Новосибирск. (устный доклад)
12. **М.Е. Блохин**, С.О. Куранов, В.В. Фоменко, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Разработка подходов к синтезу базового скаффолда для синтеза дуальных агонистов PPAR- α , γ . «СПОХ-2021», 9-11 июня 2021 г., Новосибирск. (устный доклад)
13. M. Blokhin, S. Kuranov, V. Fomenko, O. Luzina, N. Salakhutdinov. Synthesis of 2-ethoxy-3-[4-(4-hydroxyphenethoxy)phenyl]propanoic acids containing terpenoid fragments, potential PPAR- α , γ agonists. 7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, sciforum-053570 (онлайн доклад)
14. В.В. Фоменко, М.В. Хвостов, **М.Е. Блохин**, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов. Новые агонисты PPAR- α , γ для терапии метаболического синдрома. «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», 15-18 сентября 2019 г., Судак.